

## 脓毒症免疫抑制与耐药菌产生的关系

蔡耿鑫 叶靖坤 温妙云

510006 广东广州,华南理工大学附属广东省人民医院(蔡耿鑫);510515 广东广州,南方医科大学第二临床医学院(叶靖坤);510080 广东广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)急危重症医学部(温妙云)

通讯作者:温妙云,Email:wenmiaoyun041105@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.017

**【摘要】** 脓毒症是由机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍。免疫抑制是脓毒症患者后期继发感染,包括多重耐药菌的产生,最终导致患者死亡的重要因素。本文通过脓毒症免疫抑制、抗菌药物耐药机制以及脓毒症免疫抑制所致继发性感染 3 个方面对脓毒症患者免疫抑制与继发性多重耐药菌感染的关系进行综述,从而帮助临床医生对脓毒症免疫抑制患者进行更好的管理,提高这类患者的长期存活率,降低其再住院率。

**【关键词】** 脓毒症; 免疫抑制; 继发性感染; 多重耐药

**基金项目:** 广东省自然科学基金(2016A030313763); 广东省广州市科技计划项目(201707010322)

**Relationship between sepsis-induced immunosuppression and multi-drugs resistant bacteria** Cai Gengxin, Ye Jingkun, Wen Miaoyun

Guangdong Provincial General Hospital, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China (Cai GX); Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China (Ye JK); Department of Emergency & Critical Care Medicine, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China (Wen MY)

Corresponding author: Wen Miaoyun, Email: wenmiaoyun041105@163.com

**【Abstract】** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection. Immunosuppression is an important factor of secondary infection in the late state of sepsis, including multi-drugs resistant bacteria, which ultimately leads to the death of patients. The aim of this article was to help clinical staffs better manage patients with sepsis, improve long-term survival rate of the patients, and reduce their re-hospitalization rate by reviewing the relationship between sepsis-induced immunosuppression and multi-drugs resistant bacteria through three aspects: the mechanism of sepsis-induced immunosuppression, the mechanism of antibiotic resistance and the relationship between sepsis-induced immunosuppression and secondary infections.

**【Key words】** Sepsis; Immunosuppression; Secondary infections; Multi-drugs resistance

**Fund program:** Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2016A030313763); Science and Technology Program of Guangzhou in Guangdong Province (201707010322)

脓毒症是由于机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。Fleischmann 等<sup>[2]</sup>对 27 项来自发达国家的不进行荟萃分析,结果显示,近 10 年脓毒症年发生率为 437/10 万,病死率约 17%;严重脓毒症年发生率为 270/10 万,病死率约 26%。根据这些高收入国家数据估计,全世界每年大约有 3 150 万例脓毒症患者和 1 940 万例严重脓毒症患者,并可能导致每年约 530 万例患者死亡。在我国,有学者对国内 22 个综合重症加强治疗病房(ICU)进行了为期 2 个月的队列研究,发现每 100 例进入 ICU 的患者中平均有 37.3 例被诊断为严重脓毒症或脓毒性休克,而且这些患者病死率高达 28.7%<sup>[3]</sup>。脓毒症已经成为住院患者死亡的主要原因之一<sup>[4]</sup>。免疫抑制是脓毒症患者后期继发感染并导致死亡的重要因素<sup>[5]</sup>。现就有关脓毒症免疫抑制与继发耐药菌感染进行综述。

### 1 脓毒症患者的免疫抑制机制

近年来,大多数脓毒症患者并非死于过度炎症反应,而

是死于脓毒症免疫抑制阶段。传统观点认为,脓毒症患者早期以过度炎症反应为特征,数天后才进入免疫抑制阶段。然而已有研究表明,尽管脓毒症患者早期主要为休克、发热和代谢亢进等过度炎症表现,但患者机体内的抗炎反应也同时存在<sup>[6]</sup>。相比于其他死因的患者,脓毒症死亡患者在生化、流式细胞学、免疫组化等参数上与免疫抑制一致,主要表现为<sup>[5]</sup>:①有免疫活性的细胞数目减少;②免疫抑制或调节性细胞数目增多;③以上两者同时存在。目前认为,脓毒症免疫麻痹的机制如下。

**1.1 抗炎细胞因子的释放:**由于病原菌的刺激,激活脓毒症患者机体免疫细胞,除释放促炎细胞因子外,机体也释放白细胞介素(IL-4、IL-10、IL-13)等抗炎因子,启动抗炎反应,这些抗炎因子能够抑制 IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及其他促炎细胞因子的合成<sup>[7]</sup>,当抗炎细胞因子过度释放时,将出现代偿性抗炎反应综合征(CARS),导致免疫抑制。

**1.2 单核/巨噬细胞失活:**单核/巨噬细胞在固有免疫中起

重要作用,它能够识别和吞噬病原体;另外,它也能够作用于抗原呈递细胞,参与机体内适应性免疫。脓毒症时,患者体内单核/巨噬细胞释放促炎因子的能力被抑制,而 IL-10 以及 IL-1 受体拮抗剂等抗炎因子能力增强,使机体内抗炎反应强于促炎反应,从而出现免疫抑制。另外,脓毒症时单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达降低,这也与单核细胞诱导抗原特异性 T 细胞反应以及释放促炎细胞因子等功能丧失有关<sup>[8]</sup>。

**1.3 淋巴细胞凋亡及功能失调:**淋巴细胞是体内适应性免疫反应的主要细胞,同时也参与固有免疫反应,在抗病原菌中起到重要作用。Hotchkiss 等<sup>[9]</sup>对 20 例脓毒症死亡患者进行尸检发现,这些患者存在广泛的淋巴细胞凋亡现象。淋巴细胞能产生促炎细胞因子,激活巨噬细胞以及产生抗体,而脓症患者机体内大量淋巴细胞凋亡可导致免疫抑制<sup>[8]</sup>。另外,脓毒症还能够诱导免疫共抑制分子如程序性细胞死亡受体-1(PD-1)、细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)、B/T 淋巴细胞衰减因子(BTLA)及其相应配体表达增加,从而降低淋巴细胞对特异性抗原的反应性<sup>[10]</sup>。

**1.4 树突细胞凋亡及功能失调:**树突细胞作为抗原呈递细胞,在适应性免疫和免疫激活上起到重要作用。有研究表明,脓症患者机体内脾脏<sup>[11]</sup>、淋巴结<sup>[12]</sup>以及肺脏<sup>[13]</sup>中树突细胞数量减少,这主要是由于树突细胞凋亡所致<sup>[12-13]</sup>。除此之外,脓毒症时,树突细胞分泌 IL-12 能力下降,IL-12 能够促使 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向辅助性 T 细胞 1 型(Th1 型)分化,当 IL-12 释放减少时,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞由 Th1 型向 Th2 型分化,而 Th2 细胞主要分泌促炎因子,促炎因子的增加可导致脓毒症免疫抑制。

**1.5 中性粒细胞受损:**中性粒细胞是机体内固有免疫的重要组成部分,对早期清除入侵机体的病原菌起到重要作用<sup>[14]</sup>。正常情况下,大多数中性粒细胞从骨髓释放后 24 h 内凋亡,但脓毒症时,中性粒细胞凋亡延迟<sup>[14]</sup>,由于不成熟中性粒细胞释放增加以及外周血中性粒细胞凋亡延迟,从而导致脓症患者外周血中性粒细胞数目增多<sup>[15]</sup>。然而,这些中性粒细胞黏附及迁移能力受损,同时中性粒细胞表面趋化因子受体 2 表达减少,将引起中性粒细胞清除病原菌能力下降<sup>[6]</sup>。

## 2 抗菌药物的耐药性机制

自从 20 世纪人类发现抗菌药物以来,感染性疾病的发病率和病死率均明显下降<sup>[16]</sup>,然而随着抗菌药物的大量应用,导致病原菌耐药性越来越高,耐药程度也越来越严重。2017 年世界卫生组织(WHO)提出,多重耐药致病菌已成为目前公众面临的最严重的卫生保健问题之一<sup>[17]</sup>。2017 年中国细菌耐药性监测结果显示,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率从 2005 年的 69% 持续下降到 2017 年的 35.3%,但革兰阴性菌的细菌耐药性却日趋严重,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率均 >20%,而铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率已分别接近 23.6% 和 66.7%<sup>[18]</sup>,这需要我们重视。目前,病原菌对抗菌药物的耐

药机制主要涉及以下方面。

**2.1 产生改变药物活性的酶:**目前,改变药物活性的酶主要分为两类,即灭活酶和钝化酶。灭活酶以  $\beta$ -内酰胺酶为主;钝化酶主要有氨基糖苷钝化酶、链阳菌素类抗菌药物钝化酶、氯霉素乙酰转移酶等<sup>[19]</sup>。其中, $\beta$ -内酰胺酶是病原菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物产生耐药性的主要原因。 $\beta$ -内酰胺酶能够催化水解 6-氨基青霉烷酸(6-APA)和 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)及其 N-酰基衍生物分子中 B-内酰胺环酰胺键,降解  $\beta$ -内酰胺环,使其失去活性,无法与青霉素结合蛋白(PBPs)结合,从而导致  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物无法发挥作用。

**2.2 改变抗菌药物作用靶点:**抗菌药物作用靶点的改变可以导致病原菌对抗菌药物的亲和力降低。例如,氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类等抗菌药物主要通过与其核糖体结合,抑制病原菌蛋白质产生,从而起到抗菌作用,当核糖体大小亚基 rRNA 出现突变时,能直接或间接地降低抗菌药物与细菌的亲和力,导致病原菌产生耐药性<sup>[20]</sup>。

**2.3 改变病原菌外膜通透性:**革兰阴性菌的外膜主要由脂质双分子层及孔蛋白组成,对保护细菌起到了至关重要的作用。在临床使用的抗菌药物中, $\beta$ -内酰胺类等小分子亲水性抗菌药物通过孔蛋白进入细菌内,而大环内酯类及其他疏水性抗菌药物则通过脂质双分子层扩散进入细菌内发挥作用。当细胞壁增厚、细菌外膜上孔蛋白数量减少或者孔径减小时,可使细菌外膜的通透性降低,从而导致抗菌药物不易通过细菌外膜,无法进入细菌体内发挥抗菌作用<sup>[21]</sup>。

**2.4 主动外排转运系统:**主动外排转运系统最早见于有关大肠杆菌对四环素类抗菌药物耐药性的描述<sup>[22-23]</sup>。目前外排泵分为 5 个家族,即耐药结缔化细胞分化家族、主要易化家族、小多重耐药性家族、三磷酸腺苷(ATP)结合盒家族以及多重抗菌药物排除家族<sup>[19,24]</sup>。主动外排转运系统为能量依赖性,作用底物广泛,其可以选择性或非选择性地将抗菌药物及其代谢物排出细菌体外,这与病原菌对抗菌药物的多重耐药性密切相关。

**2.5 细菌生物被膜的形成:**细菌生物被膜是细菌在生长过程中为了适应自然环境、有利于生存而附着于固体表面,进而形成的多细菌膜状结构,其主要通过黏质物屏障作用、降低生物被膜内细菌生长率、对抗机体免疫防御作用、细菌密度感应系统、改变生物膜基因型等机制产生抗菌药物耐药性<sup>[25-26]</sup>。

## 3 脓毒症免疫抑制与耐药菌的关系

脓毒症所致免疫抑制可导致反复且持续的继发性院内感染,其中也包括机会性多重耐药菌,从而降低脓毒症患者的长期存活率<sup>[27-29]</sup>。Torgersen 等<sup>[30]</sup>对 1997 至 2006 年 235 例脓毒症死亡患者进行尸检,这些脓毒症死亡患者住院时均应用了广谱抗菌药物控制感染灶,然而有 76.6% 的脓症患者死亡时仍存在感染灶,尽管这可能是由于部分患者在脓毒症早期死亡以致于未能及时控制感染灶所致,但在 71 例入住 ICU 超过 7 d 的脓毒症死亡患者中,88.7% 仍

存在感染灶,并且在所有脓毒症死亡患者中,有30.6%存在2处感染灶,8.9%存在3处感染灶,甚至有3%存在4处或4处以上感染灶,这是由于患者的免疫功能受到抑制所致。Otto等<sup>[31]</sup>将脓症患者分为3个阶段,第一阶段的病原菌培养阳性率为14.9%,而第二阶段却降至11.3%,第三阶段又重新升至15.3%,考虑可能与第三阶段机体免疫抑制获得继发性感染有关。此外,多项研究表明,脓症患者首次培养出继发性感染病原菌的平均时间大约为9d,而感染灶主要有肺部感染及血流感染<sup>[28,32]</sup>。继发性感染病原微生物包括机会性致病细菌、真菌、病毒<sup>[33]</sup>,其中机会性致病细菌主要包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌以及肠球菌属等<sup>[33]</sup>;真菌主要包括假丝酵母菌、毛霉菌、曲霉菌等<sup>[34]</sup>;病毒则主要包括输血传播病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等<sup>[33]</sup>。不同部位继发性感染灶致病菌也有所不同,肺部感染灶主要病原菌为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌及白假丝酵母菌,血流感染灶主要病原菌为葡萄球菌、白假丝酵母菌、肠球菌属<sup>[32]</sup>。另外,脓毒症免疫抑制所致继发性感染还会导致患者再住院率升高,多项临床研究表明,脓症患者出院后30d再住院率为25%左右<sup>[35-37]</sup>。尽管已经证实脓毒症免疫抑制可导致继发性感染,但目前并无文献明确表明脓症患者免疫抑制状态所致继发性感染的病原菌耐药性是否更强。一般认为,免疫抑制是导致获得多重耐药菌的危险因素<sup>[38]</sup>;然而亦有文献报道免疫抑制并非多重耐药菌的独立危险因素<sup>[39]</sup>。在这些研究中,免疫抑制被定义为下列情况之一:存在活跃的实质性或血液恶性肿瘤、白细胞减少( $<1.0 \times 10^9/L$ )以及接受免疫抑制剂治疗的患者<sup>[38-39]</sup>,并不包括脓毒症所致免疫抑制。尽管没有明确研究表明脓毒症免疫抑制与获得耐药菌的关系,但是有文献表明,获得多重耐药性病原菌的危险因素包括高龄、糖尿病、免疫抑制剂治疗、晚期肝脏疾病、类固醇激素的使用、恶性肿瘤、器官移植、近期手术史以及3个月内使用抗菌药物等<sup>[29,40]</sup>。有学者认为,这些危险因素大部分与免疫功能不全有关,并且免疫抑制程度与严重脓症患者相似<sup>[29]</sup>,那么脓毒症所致免疫抑制亦可能是获得多重耐药性病原菌的危险因素,然而并无数据支持该结论。

综上所述,免疫抑制是脓症患者共同的病理生理学改变,免疫抑制所致的继发性感染降低了脓毒症患者的长期存活率,同时也增加了患者的30d再住院率,而致病菌耐药性已成为目前公众面临的最严重的卫生保健问题之一。因此,了解脓毒症免疫抑制与继发性感染以及继发性感染病原菌耐药性的关系至关重要,这有利于临床医生对脓毒症免疫抑制患者进行更好的管理,提高脓症患者长期存活率,降低其再住院率。目前尚无有关脓毒症免疫抑制所致继发性感染病原菌耐药性的研究数据,仍需要我们进一步研究明确。

#### 参考文献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.  
[2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global

incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.

- [3] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107181. DOI: 10.1371/journal.pone.0107181.  
[4] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 380-386. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.  
[5] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. *JAMA*, 2011, 306 (23): 2594-2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829.  
[6] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (12): 862-874. DOI: 10.1038/nri3552.  
[7] Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines [J]. *Chest*, 2000, 117 (4): 1162-1172. DOI: 10.1378/chest.117.4.1162.  
[8] Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86 (5): 495-506. DOI: 10.1007/s00109-007-0300-4.  
[9] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27 (7): 1230-1251. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00002.  
[10] Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis: a new approach against an ancient foe [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (1): 87-89. DOI: 10.1056/NEJMcibr1004371.  
[11] Tinsley KW, Grayson MH, Swanson PE, et al. Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (2): 909-914.  
[12] Efron PA, Martins A, Minnich D, et al. Characterization of the systemic loss of dendritic cells in murine lymph nodes during polymicrobial sepsis [J]. *J Immunol*, 2004, 173 (5): 3035-3043.  
[13] Wen H, Hogaboam CM, Gaudie J, et al. Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168 (6): 1940-1950. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051155.  
[14] Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, et al. Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (4): 415. e1-11. DOI: 10.1016/j.jccr.2011.09.001.  
[15] Wen H, Hogaboam CM, Gaudie J, et al. Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168 (6): 1940-1950. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051155.  
[16] World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* [J]. *Austral Med J*, 2014, 7 (4): 237.  
[17] World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [EB/OL]. [2018-06-21].  
[18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18 (3): 241-251. Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Surveillance of bacterial resistance in China in 2017 CHINET [J]. *Chin J Inf Chemother*, 2018, 18 (3): 241-251.  
[19] Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance [J]. *Cell*, 2007, 128 (6): 1037-1050. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.004.  
[20] Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12 (1): 35-48. DOI: 10.1038/nrmicro3155.  
[21] Ghai I, Ghai S. Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 523-530. DOI: 10.2147/IDR.S156995.  
[22] McMurry L, Petrucci RE Jr, Levy SB. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980, 77 (7): 3974-3977.  
[23] Levy SB, McMurry L. Detection of an inducible membrane protein associated with R-factor-mediated tetracycline resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1974, 56 (4): 1060-1068.  
[24] Andersen JL, He GX, Kakarla P, et al. Multidrug efflux pumps

from *Enterobacteriaceae*, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12 (2): 1487–1547. DOI: 10.3390/ijerph120201487.

[ 25 ] Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41 (3): 276–301. DOI: 10.1093/femsre/fux010.

[ 26 ] Hathroubi S, Mekni MA, Domenico P, et al. Biofilms: microbial shelters against antibiotics [J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23 (2): 147–156. DOI: 10.1089/mdr.2016.0087.

[ 27 ] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome [J]. *Immunol Rev*, 2016, 274 (1): 330–353. DOI: 10.1111/imr.12499.

[ 28 ] van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis [J]. *JAMA*, 2016, 315 (14): 1469–1479. DOI: 10.1001/jama.2016.2691.

[ 29 ] Busani S, Roat E, Serafini G, et al. The role of adjunctive therapies in septic shock by Gram negative MDR/XDR infections [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2017, 2017: 2808203. DOI: 10.1155/2017/2808203.

[ 30 ] Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (6): 1841–1847. DOI: 10.1213/ane.0b013e318195e11d.

[ 31 ] Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (4): R183. DOI: 10.1186/cc10332.

[ 32 ] Zhao GJ, Li D, Zhao Q, et al. Incidence, risk factors and impact on outcomes of secondary infection in patients with septic shock: an 8-year retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38361. DOI: 10.1038/srep38361.

[ 33 ] Koch RM, Kox M, de Jonge MJ, et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU [J]. *Shock*, 2017, 47 (1): 5–12. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000731.

[ 34 ] Monneret G, Venet F, Kullberg BJ, et al. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections [J]. *Med Mycol*, 2011, 49 Suppl 1: S17–23. DOI: 10.3109/13693786.2010.509744.

[ 35 ] Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF. Rehospitalizations following sepsis: common and costly [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (10): 2085–2093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001159.

[ 36 ] Donnelly JP, Hohmann SF, Wang HE. Unplanned readmissions after hospitalization for severe sepsis at academic medical center-affiliated hospitals [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (9): 1916–1927. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001147.

[ 37 ] Goodwin AJ, Rice DA, Simpson KN, et al. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (4): 738–746. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000859.

[ 38 ] Jung JY, Park MS, Kim SE, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 228. DOI: 10.1186/1471-2334-10-228.

[ 39 ] Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1318–1323. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261885.50604.20

[ 40 ] Bassetti M, Carmelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in Gram-negative bacterial infections [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15 (1): 55–65. DOI: 10.1080/14787210.2017.1251840.

(收稿日期: 2018-08-21)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)  
 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)  
 慢性危重疾病 (chronic critical illness, CCI)  
 急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF)  
 院外心脏停搏  
 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)  
 左房内径 (left atrial diameter, LAD)  
 左室内径 (left ventricular diameter, LVD)  
 左室射血分数  
 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  
 容量控制通气 (volume controlled ventilation, VCV)  
 压力控制通气  
 (pressure controlled ventilation, PCV)  
 压力支持通气 (pressure support ventilation, PSV)  
 肺通透性指数 (lung permeability index, LPI)  
 潮气量 (tidal volume, VT)  
 吸入潮气量 (inspiratory tidal volume, VTi)  
 呼出潮气量 (exhaled tidal volume, VTe)  
 糖化血清蛋白 (glycosylated serum protein, GSP)  
 血糖变异度 (glycemic variability, GV)  
 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)  
 白细胞介素 (interleukin, IL)  
 抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP)  
 癌抗原 125 (cancer antigen-125, Ca-125)  
 核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)  
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)  
 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)

呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI)  
 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)  
 轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP)  
 中重症急性胰腺炎 (moderately severe acute pancreatitis, MSAP)  
 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)  
 缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)  
 慢性阻塞性肺疾病急性加重期  
 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)  
 持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征  
 (persistent inflammatory immunosuppressed catabolic syndrome, PICS)  
 单纯胸外按压心肺复苏  
 (chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation, CCPR)  
 常规心肺复苏 (standard cardiopulmonary resuscitation, SCPR)  
 自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC)  
 自主呼吸试验 (spontaneous breathing test, SBT)  
 浅快呼吸指数 (rapid shallow breathing index, RSBI)  
 膈肌浅快呼吸指数 (diaphragmatic-rapid shallow breathing index, D-RSBI)  
 选择性头部亚低温 (selective brain hypothermia, SBH)  
 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)  
 N 末端脑钠肽前体  
 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)  
 急性生理学与慢性健康状况评分  
 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)  
 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)  
 贝利婴幼儿发展量表 (Bayley scales of infant development, BSID)  
 智力发育指数 (mental development index, MDI)  
 心理运动发育指数 (psychomotor development index, PDI)